



IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : SCHLACHTER, Herbert
Appl. No. : 09/743,577
Filed : March 12, 2001
For : Skin and tissue care and/or treatment agent
Examiner : Gollamudi, Sharmilla S.
Art Unit : 1616
Docket No.: 0147-0220P
Date : May 19, 2006

DECLARATION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

Sir:

I, Dr. Herbert Schlachter, do hereby declare the following:

1. I, Dr. Herbert Schlachter, am the inventor of the above-identified patent application and, therefore, am familiar with its subject-matter.
2. I have studied human medicine and biology and have the degree of doctor of human medicine. At the Universities of Düsseldorf and Freiburg, Germany, I worked scientifically on the fields of sports medicine and dermatology. At these Universities I also was guest lecturer. After this, I worked as scientific manager and/or consultant at different pharmaceutical firms on the fields of dermatology and/or cosmetics.

3. I have read and understood the subject-matter of the Office Action of November 30, 2005.
4. I herewith declare that I am the inventor of the above-identified patent application and of the valid priority document DE 198 31 789.0, filed on July 15, 1998. I have completed the invention which is subject-matter of both applications already mid-year 1996.

The undersigned hereby declares that all statements made herein are based upon knowledge, are true, and that all statements based upon information and belief are believed to be true; and further, that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

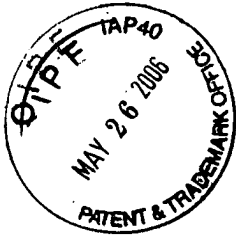
(German translation:

Der Unterzeichnende erklärt hierbei, dass alle hierin gemachten Angaben auf seinem Fachwissen beruhen, wahr sind und dass alle Angaben, die auf Informationen und Glauben beruhen, als wahr angenommen werden; und ferner, dass diese Angaben in der Kenntnis gemacht wurden, dass wissentlich falsch gemachte Angaben und ähnlich gemachte Angaben gemäß Section 1001 of Title 18 of the United States Code mit Bußgeld oder Gefängnisstrafe oder beidem bestraft werden, und dass wissentlich falsch gemachte Angaben die Validität der Patentanmeldung oder darauf erteilter Patente gefährden.)

Date: 19.05.2006



Dr. Herbert Schlachter



IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : SCHLACHTER, Herbert
Appl. No. : 09/743,577
Filed : March 12, 2001
For : Skin and tissue care and/or treatment agent
Examiner : Gollamudi, Sharmilla S.
Art Unit : 1616
Docket No. : 0147-0220P
Date : May 19, 2006

DECLARATION SUBMITTED UNDER 37 C.F.R. §1.132

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

Sir:

I, Dr. Herbert Schlachter, do hereby declare the following:

1. I, Dr. Herbert Schlachter, am the inventor of the above-identified patent application and, therefore, are familiar with its subject-matter.
2. I have studied human medicine and biology and have the degree of doctor of human medicine. At the Universities of Düsseldorf and Freiburg, Germany, I worked scientifically on the fields of sports medicine and dermatology. At these Universities I also was guest lecturer. After this, I worked as scientific manager and/or consultant at different pharmaceutical firms on the fields of dermatology and/or cosmetics.
3. I have read and understood the subject-matter of the Office Action of November 30, 2005.

In the following experiments and comments are offered in support of the patentability of the instant invention.

4. Experiments

In vitro comparative tests using human inflammatory epithel cells

The following comparative tests were carried out as instructed by the inventor of the above-identified patent application, Dr. Herbert Schlachter, and monitored by assistant professor Dr. Kurt Jordan at the BASF clinic, Leverkusen, Germany.

Media used

For the following tests three identical cultures (media) each of human inflammatory epithel cells M1, M2 and M3 were used.

Formulations used

The formulations used are given in the following table.

Component	Formulation R1	Formulation R2	Formulation R3
(a) salt	NaCl	NaCl	NaCl
(b) amino acid	lysin	lysin	lysin
(d) secondary plant substance	polyphenols from red grape	polyphenols from red grape	polyphenols from red grape
(e) unsaturated fatty acid	omega-6-fatty acid	omega-6-fatty acid	omega-6-fatty acid
(c)	zinc oxide	inorganic peroxide	zinc oxide and inorganic peroxide

Object

The inflammatory inhibition and the healthy proliferation of the cell cultures were determined to be the main parameters to be evaluated. The clear question underlying the object is: how do the starting media M1 to M3, each of which are the same, change with the addition of the three different formulations R1 to R3 with respect to the reduction of the inflammatory inhibition as well as the proliferation performance of the media M1 to M3. Here, individual cases were observed deliberately.

Experimental procedure

Under identical common conditions and quantitative distributions the formulations R1, R2 and R3 were added to the media M1, M2 and M3. Here, R1 was added to M1, R2 was added to M2 and R3 was added to M3.

The observation period was 72 hours.

Evaluation of the tests

The statistical evaluation of the tests was carried out by means of the non-parametric way of proceeding of the Wilcoxon test for pairs differences.

Results

Parameter 1: Inflammatory inhibition

Formulation R1 which only contained zinc oxide resulted in a reduction of inflammation of 17% in medium M1, as compared with a blind sample.

Formulation R2 which only contained inorganic peroxide resulted in a reduction of inflammation of 9.4% in medium M2.

Formulation R3 which contained both zinc oxide and inorganic peroxide resulted in a reduction of inflammation of 23.2% in medium M3.

Parameter 2: Healthy proliferation performance starting from the value 0

Proliferation increase is to be understood to denote the cell growth in the medium. The increase in growth was determined as compared with a blind sample.

Formulation R1 which only contained zinc oxide resulted in a proliferation increase of 7.2% in medium M1.

Formulation R2 which only contained inorganic peroxide resulted in a proliferation increase of 8.7% in medium M2.

Formulation R3 which contained both zinc oxide and inorganic peroxide resulted in a proliferation increase of 15.1% in medium M3.

The above comparative tests in vitro have shown that formulation R3 provided significantly improved results in the medium M3 as regards both the inflammatory inhibition and the proliferation performance than formulations R1 and R2. After a first analysis this result allows the conclusion that the microcirculation in the cells was improved in the medium by formulation R3 according to the invention.

Starting from known formulations of the prior art, there is no indication at present as to whether the effect of formulations containing zinc oxide may generally be improved by adding inorganic peroxide or vice versa. It is to be emphasized that in the pharmacological field predictions of effects of formulations upon change of the ingredients are generally impossible. Experience has shown that changes often may result in major surprising changes in the effect which cannot be predicted. Formulation R1 shows a reduction of inflammation of 17%, whereas formulation R2 only results in a reduction of inflammation of 9.4%, i.e. about half of that achieved by formulation R1. It is the more surprising that, as evident from the use of formulation R3, the inflammatory effect of formulation R1 may be considerably improved, i.e. by more than 36%, by the addition of additional inorganic peroxide. The improved effect of formulation R3 as regards the proliferation performance is even more surprising. As compared with the effect of formulation R2, formulation R3 improves proliferation significantly by more than 73%. Such a remarkable improvement in the effect starting from formulations R1 and R2 is utterly

surprising and by no means evident from the cited prior art. The above experiments suggest a synergistic effect of zinc oxide and inorganic peroxide in combination with the other ingredients of the formulations on the metabolism and/or on catalytic effects, which had not been foreseeable.

The undersigned hereby declares that all statements made herein are based upon knowledge, are true, and that all statements based upon information and belief are believed to be true; and further, that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

(German translation:

Der Unterzeichnende erklärt hierbei, dass alle hierin gemachten Angaben auf seinem Fachwissen beruhen, wahr sind und dass alle Angaben, die auf Informationen und Glauben beruhen, als wahr angenommen werden; und ferner, dass diese Angaben in der Kenntnis gemacht wurden, dass wissentlich falsch gemachte Angaben und ähnlich gemachte Angaben gemäß Section 1001 of Title 18 of the United States Code mit Bußgeld oder Gefängnisstrafe oder beidem bestraft werden, und dass wissentlich falsch gemachte Angaben die Validität der Patentanmeldung oder darauf erteilter Patente gefährden.)

Date:

19.05.2006



Dr. Herbert Schlachter

Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln

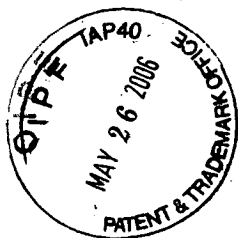
Bernhard Watzl
Claus Leitzmann

47 Abbildungen, 65 Tabellen

BEST AVAILABLE COPY



English translation:
"Bioactive Substances in Foodstuffs"



Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Watzl, Bernhard:
Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln
Bernhard Watzl; Claus Leitzmann. - Stuttgart:
Hippokrates-Verl., 1995
ISBN 3-7773-1115-4
NB: Leitzmann, Claus:

Anschrift der Verfasser:

Dr. oec. troph. Bernhard Watzl
Bundesforschungsanstalt für Ernährung
Institut für Ernährungsphysiologie
Engesserstraße 20
76131 Karlsruhe

Prof. Dr. rer. nat. Claus Leitzmann
Institut für Ernährungswissenschaft
der Justus-Liebig-Universität
Wilhelmstraße 20
35392 Gießen

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, daß diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auflappende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

ISBN 3-7773-1115-4

© Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 1995

Jeder Nachdruck, jede Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung, auch von Teilen des Werkes oder von Abbildungen, jede Abschrift, auch auf fotomechanischem Wege oder in Magnettonverfahren, in Vortrag, Funk, Fernsehungen, Telefonübertragung sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bedarf der ausdrücklichen Genehmigung des Verlages.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 7

1 Einführung 9

1.1	Nahrung und essentielle Nährstoffe - Ernährungsphysiologie	9
1.2	Nahrung und bioaktive Substanzen - Ernährungspharmakologie	10
1.3	Sekundäre Pflanzenstoffe	11
1.3.1	Gesundheitsschädliche Wirkungen der sekundären Pflanzenstoffe	12
1.3.2	Gesundheitsfördernde Wirkungen der sekundären Pflanzenstoffe	14
1.4	Ballaststoffe	15
1.5	Substanzen in fermentierten Lebensmitteln	15
1.6	Bedeutung bioaktiver Substanzen in Lebensmitteln für die Gesundheit	15

2 Sekundäre Pflanzenstoffe 18

2.1	Vorkommen und Eigenschaften der sekundären Pflanzenstoffe	18
2.1.1	Carotinoide	18
2.1.2	Phytosterine	19
2.1.3	Saponine	20
2.1.4	Glucosinolate	21
2.1.5	Polyphenole	24
2.1.6	Protease-Inhibitoren	27
2.1.7	Terpene	29
2.1.8	Phytoöstrogene	30
2.1.9	Sulfide	32
2.1.10	Weitere sekundäre Pflanzenstoffe	33
2.2	Antikarzinogene Wirkungen der sekundären Pflanzenstoffe	34
2.2.1	Gesellschaftliche Bedeutung der Krankheit Krebs	34
2.2.1.1	Exogene Faktoren der Krebsentstehung	35
2.2.1.2	Ernährung und Krebs	37
2.2.1.3	Antikarzinogene Wirkungen von Lebensmittelinhaltsstoffen	40
2.2.2	Mechanismen der Karzinogenese und Antikarzinogenese	44
2.2.2.1	Initiation, Promotion und Progression	44
2.2.2.2	Phase I- und Phase II-Enzyme	47
2.2.2.3	Hemmung der Hormonwirkung	49
2.2.2.4	Modulation von Zellwachstum, Zellvermehrung und Zelldifferenzierung	49
2.2.2.5	Weitere Mechanismen	51
2.2.2.6	Zusammenfassung der antikarzinogenen Mechanismen von Lebensmittelinhaltsstoffen	51
2.2.3	Sekundäre Pflanzenstoffe mit antikarzinogener Wirkung	53

stisch für eine solche Ernährung ist, daß sie im Vergleich zur durchschnittlichen Kost einen hohen Gehalt an bioaktiven Substanzen mit gesundheitsfördernden Wirkungen aufweist. Durch eine überwiegend lakto-vegetabile Ernährung, wie z.B. die Vollwert-Ernährung (v. Koerber et al. 1994), wird der Körper kontinuierlich u.a. mit geringen Mengen pharmakologisch aktiver Substanzen versorgt, deren Unschädlichkeit über Jahrtausende nachgewiesen wurde.

Das Wissen über die gesundheitsfördernden Wirkungen der bioaktiven Substanzen trat jedoch mit dem Aufkommen der modernen Medizin in den Hintergrund. Dies zeigt das Beispiel der natürlichen antibiotischen Substanzen in Knoblauch, Kresse und Meerrettich, die noch in den 1950er Jahren zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt wurden und danach vom ausschließlichen Einsatz mikrobieller bzw. synthetischer Antibiotika verdrängt wurden.

Das traditionelle Wissen der Nahrungsheldkunde, die von Naturvölkern heute noch praktiziert wird, erlebt jedoch derzeit aufgrund neuer Kenntnisse ernährungswissenschaftlicher und medizinischer Forschung eine Renaissance. Heute ist erklärbar, warum bestimmte Lebensmittel mit fast identischen Inhaltsstoffen – z.B. Joghurt und Milch – unterschiedliche gesundheitliche Wirkungen besitzen, und weshalb der Verzehr von Gemüse aus der Familie der Kreuzblütler (Kohlgewächse) zu einer gerin-

gen Häufigkeit bestimmter Krebsarten führt (Mertz 1984).

Bioaktive Substanzen in der Nahrung wirken im Vergleich mit reinen Arzneimitteln nur schwach, jedoch führt eine kontinuierliche Zufuhr zu einem positiven Einfluß auf die Gesundheit, ohne unerwünschte Nebenwirkungen.

Nur unter Berücksichtigung aller Nahrungsinhaltsstoffe einschließlich der bioaktiven Substanzen kann die gesundheitliche Wirkung der Nahrung verstanden bzw. können Empfehlungen für eine die Gesundheit optimal fördernde Ernährung gegeben werden. Das prophylaktische und therapeutische Potential der Nahrung muß den Ernährungswissenschaftlern und Medizinern wieder bekannt gemacht werden, damit es in der Gesundheitsvorsorge eingesetzt werden kann. In Anlehnung an *Hippokrates* und von einem gesunden Menschen ausgehend kann deshalb gesagt werden: „Gute Lebensmittel sollen eure Gesunderhaltungsmittel sein“.

In Kap. 2 werden die wichtigsten Gruppen an sekundären Pflanzenstoffen dargestellt und ihre gesundheitsfördernden Wirkungen einschließlich der zugrunde liegenden Mechanismen erläutert. Die Ballaststoffe und ihre Bedeutung bei der Prävention ernährungsabhängiger Gesundheitsstörungen werden in Kap. 3 beschrieben. In Kap. 4 werden die vielfältigen gesundheitsfördernden Wirkungen von fermentierten Lebensmitteln dargestellt (Tab. 1-6).

Tab. 1-6: Bioaktive Substanzen und ihre Wirkungen

Bioaktive Substanzen	Hinweise für folgende Wirkungen									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Sekundäre Pflanzenstoffe										
Carotinoide	x									
Phytoöstrogene	x									
Saponine	x	x								
Glucosinolate	x	x								
Polyphebole	x	x	x							
Protease-inhibitoren	x	x								
Terpene	x									
Phytoöstrogene	x									
Sulfide	x	x								
Phytinsäure	x									
Ballaststoffe	x									
Substanzen in fermentierten Lebensmitteln	x									

A = antikanzerogen, Kap. 2.2.3, 3.1, 4.3.4
B = antimikrobiell, Kap. 2.3, 4.3.3
C = antioxidativ, Kap. 2.4
D = antithrombotisch, Kap. 2.5
E = Immunmodulierend, Kap. 2.9, 3.4, 4.3.4
F = entzündungshemmend, Kap. 2.10.1
G = Blutdruck-regulierend, Kap. 2.6
H = Cholesterin-senkend, Kap. 2.7, 3.3, 4.3.2
I = Blutzucker-regulierend, Kap. 2.8, 3.2
J = verdauungsfördernd Kap. 2.10.2

English translation:

Table 1-6: Bioactive Substances and their effects

(Table)

A = anti-carcinogenic
B = anti-microbic
C = anti-oxidative
D = anti-thrombotic
E = Immunomodulating

F = anti-inflammatory
G = blood pressure regulating
H = cholesterol reducing
I = blood glucose regulating
J = digestive